

Naturstoffe

Die Bedeutung der Mukaiyama-Aldolreaktion für die Totalsynthese

S. B. Jennifer Kan, Kenneth K.-H. Ng und Ian Paterson*

Professor Teruaki Mukaiyama gewidmet

Aldolreaktionen · Enolate · Naturstoffe · Polyketide · Stereokontrolle

Im Laufe der vierzig Jahre, die seit Mukaiyamas ersten Berichten zur Verwendung von Silicium- und Borenolaten in gezielten Aldolreaktionen vergangen sind, hat sich diese in hohem Maße kontrollierte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplung aufgrund ihrer Fähigkeit zur simultanen Definition der Stereochemie, Einführung der Komplexität und Aufbau des Kohlenstoffgerüsts mit einem charakteristischen Oxygenierungsmuster als eine leistungsstarke Methode für die Natursynthese etabliert. Dieser Kurzaufsatz präsentiert repräsentative Totalsynthesen, die die Bedeutung der Mukaiyama-Aldolreaktion veranschaulichen, und diskutiert die zugrundeliegenden Mechanismen, die für die stereochemische Anordnung entscheidend sind.

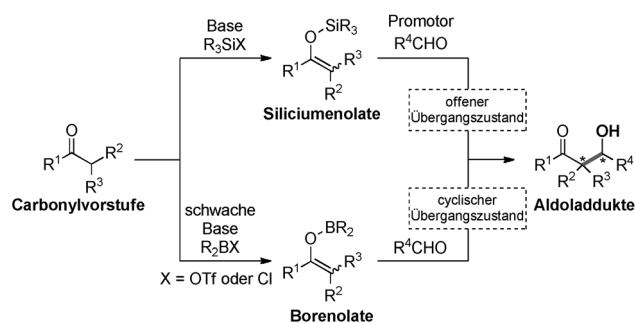
1. Einleitung

Die regio-, stereo- und enantioselektive Knüpfung neuer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen hat in der organischen Synthese eine große Bedeutung. Seit den bahnbrechenden Veröffentlichungen zur Verwendung von Borenolaten^[1] (1971) und Siliciumenolaten^[2] (1973) von Mukaiyama und Mitarbeitern haben sich Aldolreaktionen zu einer der leistungsstärksten Methoden überhaupt entwickelt, die sich insbesondere durch die Kontrolle der Stereochemie in acyclischen Systemen auszeichnet.^[3] Die milden Reaktionsbedingungen sowie die hohe und vorhersagbare Stereokontrolle vereinfachen den effizienten Aufbau komplexer polyoxygener Naturstoffe insbesondere polyketidischen Ursprungs.^[4]

Die gezielte Aldolreaktion bildet eine Bindung zwischen einem zuvor gebildeten Enolat und einer Carbonylverbindung wie einem Aldehyd oder einem Keton, ergibt eine β -Hydroxycarbonylverbindung und führt zwei Stereozentren ein (Schema 1). Unter den verfügbaren Vorschriften geht die

unkomplizierteste Methode zur Erzeugung eines Enolatintermediats von einer Carbonylvorstufe aus. Ein Siliciumenolat kann durch Deprotonierung einer passenden Carbonylverbindung mit einer starken Base und

anschließende Behandlung mit einem Trialkylsilylchlorid erhalten werden. Für Ketone erweist sich auch eine Kombination aus einem tertiären Amin und Trimethylsilylchlorid oder -triflat als effektiv für eine regiokontrollierte Enolisierung. Das üblicherweise isolierte Siliciumenolat kann dann an einer Aldoladdition mit einer anderen Carbonylverbindung in Gegenwart eines geeigneten Promotors (oftmals eine Lewis-Säure) über einen offenen Übergangszustand teilnehmen.^[5] Ein Borenolat ist reaktiver und wird typischerweise in situ durch Behandlung einer Carbonylvorstufe mit einer Bor-Lewis-Säure und einer schwachen Aminbase erzeugt.^[6] Das sich ergebende Enolat kann dann direkt über einen hochgeordneten cyclischen Übergangszustand eine Aldoladdition mit einem Aldehydpartner eingehen,^[7] um in vorhersagbarer Weise zu einer stereochemischen Anordnung zu führen, die oftmals das Ergebnis der siliciumvermittelten Aldolreaktion



Schema 1. Die gezielte Aldolreaktion mit Silicium- und Borenolaten. Tf = Trifluormethylsulfonyl.

[*] K. K.-H. Ng, Prof. Dr. I. Paterson
University Chemical Laboratory, University of Cambridge
Lensfield Road, Cambridge, CB2 1EW (Großbritannien)
E-Mail: ip100@cam.ac.uk
Homepage: <http://www.paterson.ch.cam.ac.uk>
Dr. S. B. J. Kan
Laboratory of Synthetic Organic Chemistry and
Special Laboratory of Organocatalytic Chemistry
Department of Chemistry, Graduate School of Science
Kyoto University, Sakyo, Kyoto 606-8502 (Japan)

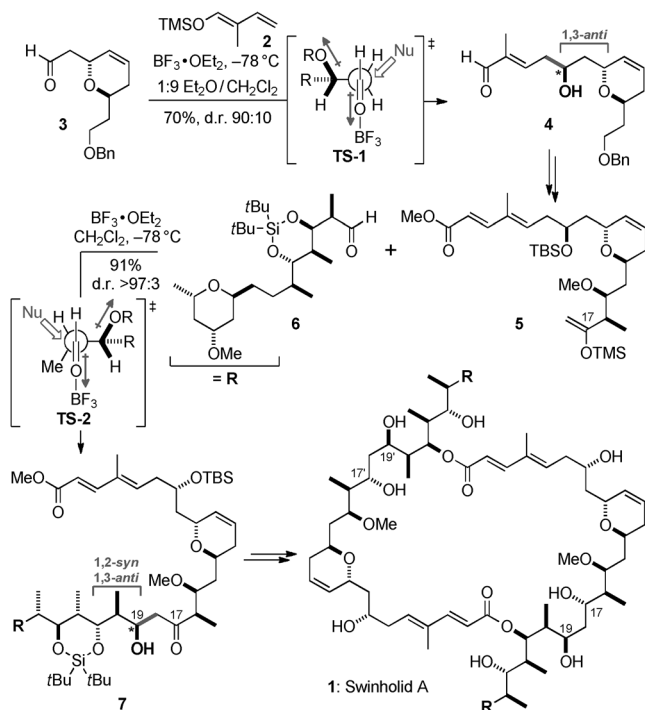
ergänzt. Speziell die enge Korrelation zwischen der Geometrie des Enolats und der Stereochemie des Produkts (*Z*-Enolate ergeben *syn*-Aldoladdukte, *E*-Enolate ergeben *anti*-Aldoladdukte) machen die borvermittelte Aldolreaktion besonders leistungsstark.^[8]

In ihrer Publikation aus dem Jahr 1976^[1d] sahen Mukaiyama und Inoue vorher, dass die borvermittelte Aldolreaktion „aufgrund ihrer milden Reaktionsbedingungen, der einfachen Verfahrensweise und der hohen Regiospezifität ein praktisches Mittel für die organische Synthese bieten würde“. Tatsächlich ermöglichte die robuste und mechanistisch gut verstandene Transformation eine vorhersagbar hohe Stereokontrolle in der Synthese komplexer Verbindungen. In diesem Kurzaufsatz erläutern wir die verschiedenen Kontrollinflüsse in silicium- und borvermittelten Aldolreaktionen im Zusammenhang mit ausgewählten Totalsynthesen von Naturstoffen.

2. Diastereoselektive Aldolreaktionen mit Siliciumenolaten

2.1. Kontrolle durch chirale Aldehyde über eine 1,2- und 1,3-Stereoiduktion

Eine leistungsstarke Vorgehensweise zum Erzielen diastereoselektiver Aldolreaktionen mit Siliciumenolaten bildet die Verwendung eines chiralen Aldehydparters zur Kontrolle der Konfiguration der neu erzeugten Stereozentren durch asymmetrische 1,2- oder 1,3-Induktion.^[9] Diese Strategie ist auch in der Synthese komplexer Verbindungen überaus erfolgreich, und sie bietet sich als vorhersagbare



Schema 2. Synthese von Swinholide A (Paterson, 1994).^[10] TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TMS = Trimethylsilyl.



Jennifer Kan erhielt 2007 ihren B.A. und M.Sc. von der University of Cambridge, wo sie unter der Anleitung von Dr. Edward Anderson und Professor Ian Paterson forschte. Nach einem einjährigen Forschungsaufenthalt in der Arbeitsgruppe von Professor Shu Kobayashi an der Tokyo University kehrte sie nach Cambridge zurück, wo sie 2012 ihre Doktorarbeit unter der Anleitung von Professor Ian Paterson abschloss und zum Research Fellow des Gonville und Caius College, Cambridge, erwählt wurde. Zurzeit arbeitet sie als Postdotorandin im Rahmen eines JSPS-Stipendiums mit Professor Keiji Maruoka an der Kyoto University.



Kenneth Ng erhielt 2010 seinen B.A. und M.Sc. von der University of Cambridge, wo er unter der Anleitung von Dr. Christopher Cordier und Professor Ian Paterson forschte. Zurzeit ist er Doktorand im Arbeitskreis von Paterson, wo sich seine Arbeiten auf die Totalsynthese biologisch aktiver Naturstoffe konzentrieren.



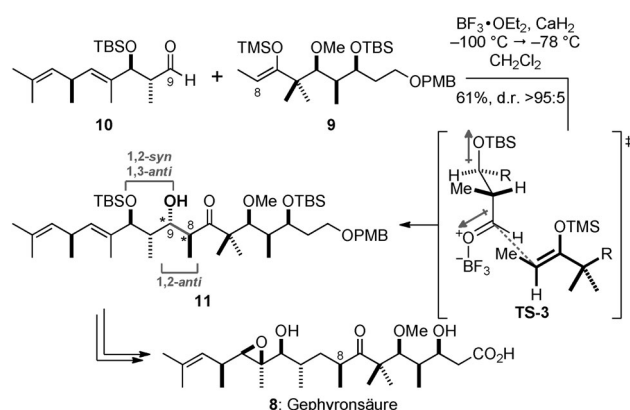
Ian Paterson promovierte an der University of Cambridge unter der Anleitung von Professor Ian Fleming. Nach einem Postdoktorandenaufenthalt bei Professor Gilbert Stork an der Columbia University wurde er Fakultätsmitglied des University College London. Er kehrte 1983 nach Cambridge zurück, wo er mittlerweile als Professor für Organische Chemie und Fellow of Jesus College arbeitet. Seine Forschungsinteressen konzentrieren sich auf neue Synthesemethoden für die effiziente Kontrolle der Stereochemie und die Totalsynthese von bioaktiven Naturstoffen, insbesondere krebshemmenden Wirkstoffen. Seine Forschung wurde mit vielen Preisen ausgezeichnet, außerdem wurde er zum Fellow der Royal Society (2005) und der Royal Society of Edinburgh (2010) ernannt.

Methode zur Kupplung von Schlüsselfragmenten in anspruchsvollen Naturstoffsynthesen an. Zwei Beispiele für dieses Konzept lieferte die Gruppe von Paterson in der Totalsynthese von Swinholide A (**1**, Schema 2), einem C_2 -symmetrischen marinen Makrodiol, das über die Spaltung des Aktin-Zytoskeletts eine potente zytotoxische Aktivität ausübt.^[10]

Zunächst ergab eine vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion des Dienolats **2** mit dem β -Alkoxyaldehyd **3**, gefördert durch die einfach koordinierende Lewis-Säure $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, das Addukt **4** (70 %, 90:10 d.r.); dieses Produkt entstand über eine 1,3-Stereoiduktion in dem offenen Übergangszustand **TS-1**, was durch das auf entgegengesetzten Dipolen basierende Modell von Evans erklärt wurde.^[11] In einer späteren Stufe wurden durch die Mukaiyama-Aldolkupplung eines Schlüsselfragments das vollständige Kohlenstoffgerüst und das Oxygenierungsmuster der monomeren Swinholide-Secosäure geschaffen. In diesem Fall führte die Behandlung des von dem Methylketon abgeleiteten Siliciumenolats **5** und des Alde-

hyds **6** mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ bei -78°C zu einer raschen Aldolreaktion, die mit hervorragender Ausbeute und Diastereoselektivität (91 %, >97:3 d.r.) das Addukt **7** ergab. Die effiziente Stereokontrolle in diesem acyclischen System ergibt sich aus einem kooperativen induzierenden Effekt der α - und β -Stereozentren in dem Aldehyd **6**; die Kombination aus Felkin-Anh-Kontrolle und entgegengesetzten Dipolen führt zu einer vollständigen π -Seitenpräferenz in **TS-2**. Die Konfiguration der neu erzeugten hydroxysubstituierten Stereozentrums wurde dann durch eine 1,3-*syn*-Narasaka-Reduktion^[12] auf das benachbarte Keton übertragen, um die Stereozentren an C17 und C17' von Swinhold A einzuführen.

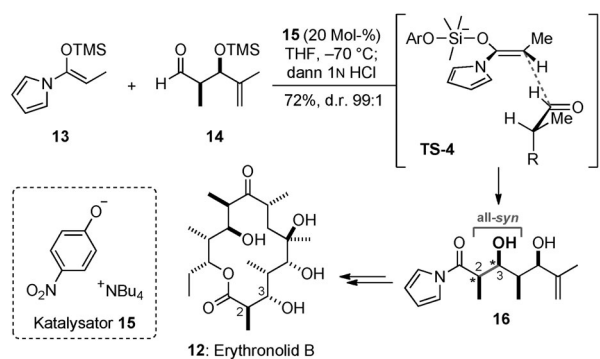
Diastereoselektive durch chirale Aldehyde kontrollierte Aldolreaktionen können auch mit von Ethylketonen abgeleiteten Siliciumenolaten erzielt werden. Dies demonstrierten Taylor, Laschat und Mitarbeiter in der Synthese von Gephyronsäure (**8**, Schema 3), einem potenten Inhibitor der



Schema 3. Synthese von Gephyronsäure (Taylor und Laschat, 2011).^[13] PMB = *para*-Methoxybenzyl.

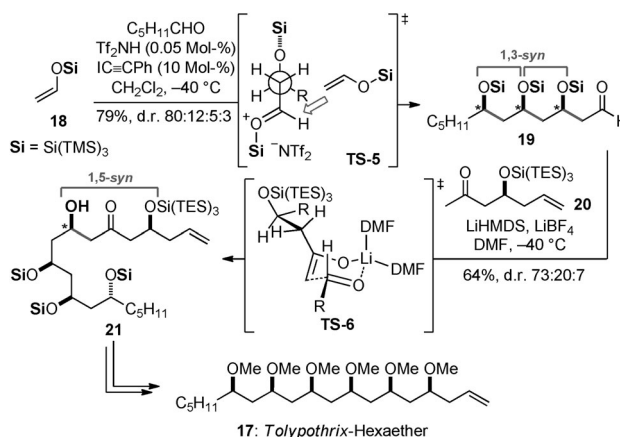
eukaryotischen Proteinsynthese.^[13] In diesem Zusammenhang ging das *Z*-Siliciumenolat **9** mit dem Aldehyd **10** eine $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -vermittelte Aldolreaktion ein, die das C8,C9-*anti*-Addukt **11** ergab (>95:5 d.r.). Diese Anordnung stimmt mit einer Addition überein, die über **TS-3** verläuft, einem offenen Übergangszustand, der auf den Felkin-Anh- und Evans-Modellen beruht. Die reduktive Abspaltung des Alkohols an C9 durch eine Barton-McCombie-Desoxygenierung lieferte dann ein Intermediat, von dem aus die Synthese von Gephyronsäure vollendet werden konnte.

Diastereoselektive durch Lewis-Basen^[14] vermittelte Aldolreaktionen von Siliciumenolaten kamen auch in der Synthese komplexer Polyketide zur Anwendung und sind zur Konfiguration von *syn*-Propionateinheiten nützlich. Nelson und Mitarbeiter^[15] beschrieben ihren Einsatz in der Totalsynthese von Erythronolid B (**12**, Schema 4). Hierbei ergab eine Aldolkupplung zwischen dem Enolat **13** und dem α -chiralen Aldehyd **14** in Gegenwart des Katalysators Tetra-butylammonium-*p*-nitrophenoxid (**15**) glatt das all-*syn*-Addukt **16** (72 %, 99:1 d.r.) über den offenen Übergangszustand **TS-4** unter vollständiger Felkin-Anh-Kontrolle. Der Katalysator **15** verfügt über die optimale Lewis-Basizität, um einerseits die gewünschten Aldoladdition zu fördern, ohne andererseits den α -chiralen Aldehyd **14** zu epimerisieren.



Schema 4. Synthese von Erythronolid B (Nelson, 2010).^[15]

Die π -Seitenselektivität eines β -oxygenierten Aldehyds kann durch die Auswahl einer Schutzgruppe an dem Sauerstoffatom eingestellt oder sogar umgekehrt werden.^[16] Eine Umkehr der normalen 1,3-Stereoinduktion wird in der Synthese des Hexaethers von *Tolypothrix* (**17**) in racemischer Form beispielhaft von Yamamoto und Mitarbeitern verdeutlicht (Schema 5). Hierbei wurde Hexanal in Gegenwart von



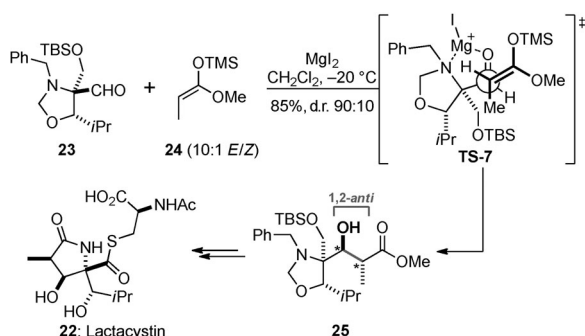
Schema 5. Synthese des Hexaethers von *Tolypothrix* (Yamamoto, 2011).^[16] DMF = *N,N*-Dimethylformamid, HMDS = Hexamethyldisilazid, TES = Triethylsilyl.

Triflimid und Iodphenylacetylen mit dem Tris(trimethylsilyl)siliciumenolat **18** behandelt, um bevorzugt das Dreifachaddukt **19** mit einer all-*syn*-Konfiguration (79 %, 80:12:5:3 d.r.) über den postulierten **TS-5** zu ergeben. Um den Nutzen der „Supersilylmethode“ weiter zu belegen, wurde der Aldehyd **19** einer zweifach stereodifferenzierenden Aldolreaktion mit dem Lithiumenolat des β -Tris(trimethylsilyl)siloxymethylketons **20** unterworfen, die überwiegend das 1,5-*syn*-Addukt **21** ergab (64 %, 73:20:7 d.r.), wobei die stereochemische Anordnung mit einem Reaktionsverlauf über den **TS-6** erklärt wurde.^[16b]

2.2. Diastereoselektivität mit Ursprung in der Chelatbildung

Durch die Verwendung von Lewis-Säuren mit mehreren Koordinationsstellen können heteroatomsubstituierte Sub-

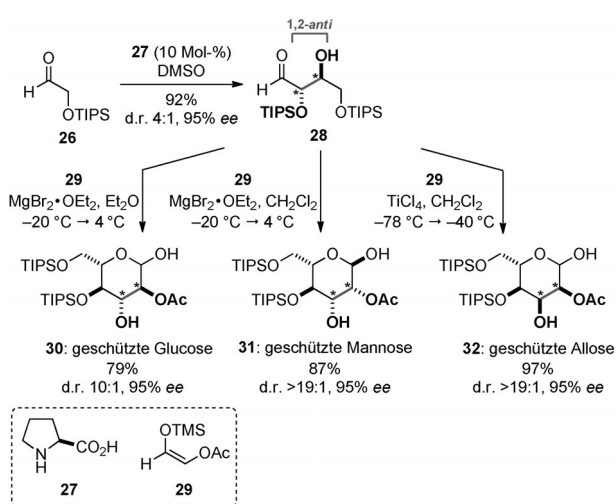
strate chelatkontrollierte Aldolreaktionen eingehen, bei denen Addukte mit umgekehrter π -Seitenselektivität im Vergleich zu den nicht chelatkontrollierten Reaktionen entstehen.^[24] Ein Beispiel dieses Konzepts wurde von Corey und Mitarbeitern in der Synthese von Lactacystin **22** gezeigt (Schema 6),^[17] einem mikrobischen Naturstoff, der den Um-



Schema 6. Synthese von Lactacystin (Corey, 1998).^[17]

satz fehlgefalteter und denaturierter Proteine beeinflusst. Die Aldolreaktion des Aldehyds **23** mit dem *E*-Siliciumenolat **24** in Gegenwart von MgI_2 verlief mit hoher Diastereoselektivität zugunsten des gewünschten 1,2-*anti*-Addukts **25** (85 %, 9:1 d.r.). Diese stereochemische Anordnung hat ihren Ursprung in der Chelatbildung der Magnesium-Lewis-Säure mit dem Formylsauerstoffatom und der benachbarten Benzylaminogruppe, die die *Si*-Seite des Aldehyds, wie in **TS-7** gezeigt, empfänglicher für einen nucleophilen Angriff durch das Enolat macht.

Eine zweistufige Sequenz mit einer prolinkatalysierten Aldolreaktion von α -Siloxyaldehyden gefolgt von einer Tandemreaktion, bestehend aus einer Aldoladdition und einer Cyclisierung, wurde von der Gruppe von MacMillan in der Synthese unterschiedlich geschützter Kohlenhydrate eingesetzt (Schema 7).^[18] Die Behandlung des Aldehyds **26** mit L-Prolin (**27**) führte zu dem Addukt **28** (92 %, 4:1 d.r., 95 % ee).

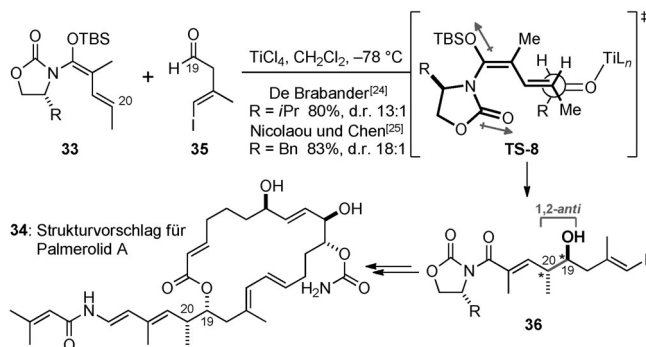


Schema 7. Zweistufige Synthese von geschützten Hexose-Kohlenhydraten (MacMillan, 2004).^[18] DMSO = Dimethylsulfoxid, TIPS = Triisopropylsilyl.

95 % ee), das sich als inert gegen eine weitere prolinkatalysierten Enolisierung oder Enaminaddition unter den Reaktionsbedingungen erwies. Eine anschließende Mukaiyama-Aldolreaktion mit dem Siliciumenolat **29** ergab geschützte Varianten von Glucose (**30**), Mannose (**31**) und Allose (**32**). Die Selektivität über die Wahl der Lewis-Säure und des Lösungsmittels eingestellt: Beispielsweise wird unter Verwendung von $MgBr_2 \cdot OEt_2$ ein chelatkontrollierter offener Übergangszustand bevorzugt, worin die Seitenselektivität des Siliciumenolats lösungsmittelabhängig ist. Dagegen werden $TiCl_4$ -vermittelte Aldolkupplungen mit einer Felkin-selektiven Titanenolataddition an den Aldehyd über einen Zimmerman-Traxler-Übergangszustand erklärt. Insgesamt macht es die Modularität dieses Prozesses möglich, die Hexose individuell zu derivatisieren (durch Isotopenmarkierung oder Funktionalisierung), was den raschen Aufbau eines breiten Spektrums an unterschiedlich geschützten Bausteinen in der Saccharid- und Polysaccharidsynthese ermöglicht.

2.3. Kontrolle durch chirale Auxiliare

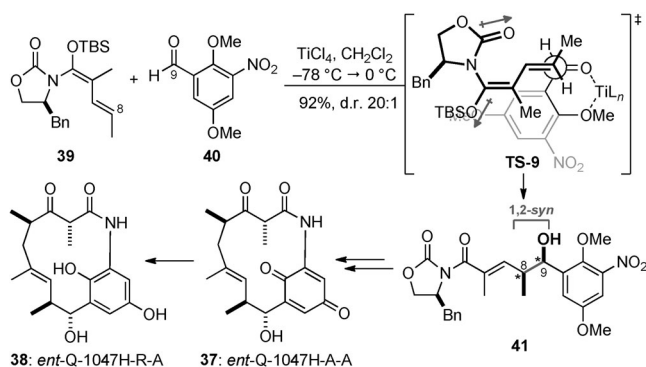
Über die vinyloge Variante der Siliciumenolat-Aldolreaktion wurde erstmals 1975 von Mukaiyama und Ishida berichtet.^[19] Nach vier Jahrzehnten kontinuierlicher Weiterentwicklung hatten sich sowohl diastereoselektive als auch enantioselektive Varianten der Reaktion herausgebildet.^[20] Eine praktische auxiliarbasierte Methode wurde im Arbeitskreis von Kobayashi entwickelt^[21] und später von den Gruppen von Hosokawa^[22] und Kalesse erweitert;^[23] diese Methode verwendet Siliciumdienolate vom Typ **33** zum simultanen Aufbau einer Doppelbindung und bis zu zweier Stereozentren. Die Effizienz dieser vinylogenen Aldoladdition wurde unabhängig voneinander von De Brabander und Mitarbeitern^[24] sowie Nicolaou, Chen und Mitarbeitern^[25] anhand der Totalsynthese und Strukturrevision von Palmerolid A (**34**) demonstriert, einem marinen Makrolid, das sich durch eine potente und selektive Aktivität gegen Krebszellen des Malignen Melanoms auszeichnet (Schema 8). Die Reaktion des Dienolats **33** mit dem Aldehyd **35** in Gegenwart von $TiCl_4$ ergab das *anti*-Addukt **36** in hoher Ausbeute und mit hervorragender Diastereoselektivität. Die hohe und weitreichende Stereokontrolle in dem acyclischen System kann dem



Schema 8. Synthese der vorgeschlagenen Struktur von Palmerolid A (De Brabander, 2007;^[24] Nicolaou und Chen, 2007^[25]).

offenen Übergangszustand **TS-8** zugeschrieben werden. In diesem Szenario verläuft die Addition an der weniger gehinderten π -Seite der bevorzugten Konformation des Siliciumdienolats **33**, in der die Dipole entgegengesetzt sind, wohingegen die Seitenselektivität des Aldehyds durch Minimierung der sterischen Wechselwirkungen zwischen dem α -Methylsubstituenten des Nucleophils und dem Substituenten R des Aldehyds bestimmt wird.

Interessanterweise kann durch den Einsatz α - oder β -heteroatomsubstituierter Aldehyde in dieser vinylogenen Aldolreaktion ein Wechsel zur *syn*-Diastereoselektivität erreicht werden. In der jüngsten Totalsynthese der antioxidativen und antinephritischen Wirkstoffe Q-1047H-A-A und Q-1047H-R-A (**37** bzw. **38**; Schema 9) wurden von Chen, Yang und Mit-



Schema 9. Synthese und Strukturrevision von Q-1047H-A-A und Q-1047H-R-A (Chen und Yang, 2013).^[26]

arbeitern mithilfe dieser Strategie die Stereozentren an C8 und C9 installiert.^[26] Durch eine TiCl_4 -vermittelte Aldolkupplung zwischen dem Dienolat **39** und dem methoxysubstituierten Arylaldehyd **40** wurde das *syn*-Addukt **41** erhalten (92 %, 20:1 d.r.). Eine Röntgenstrukturanalyse von **37** ermöglichte die Neuordnung der absoluten Konfiguration der Naturstoffe.

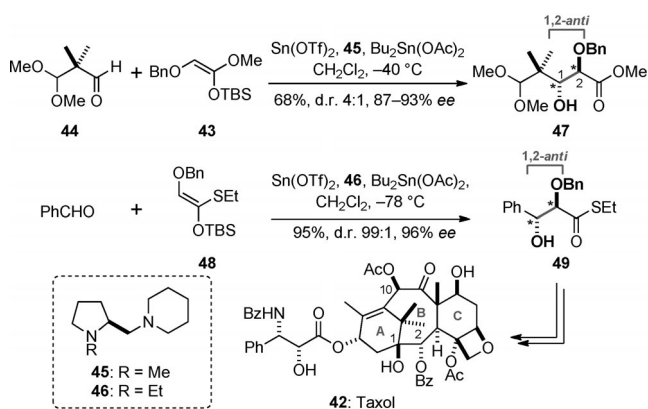
3. Enantioselektive Aldolreaktionen mit Siliciumenolaten

3.1. Durch chirale Zinn-Lewis-Säuren vermittelte Aldolreaktionen

Mukaiyama und Kobayashi beschrieben 1989, dass enantioselektive Aldolreaktionen von Siliciumenolaten durch die Verwendung eines Komplexes aus Zinn(II)-triflat und einem chiralen Diamin als Aldehydaktivator erreicht werden können.^[27] Darüber hinaus ist in Gegenwart von Zinn eine katalytische Durchführung dieser Methode möglich, indem das Siliciumenolat und der Aldehyd langsam zu der Lösung des Zinnkatalysators gegeben werden, um die durch TMSOTf geförderte, racemische Hintergrundreaktion zu unterdrücken. Abhängig von dem α -Substituenten der Enolat kann die Reaktion entweder das *anti*- oder das *syn*-Addukt ergeben, sodass sie eine leistungsstarke Methode zur Kon-

trolle der absoluten Stereochemie in gezielten Aldolreaktionen darstellt.

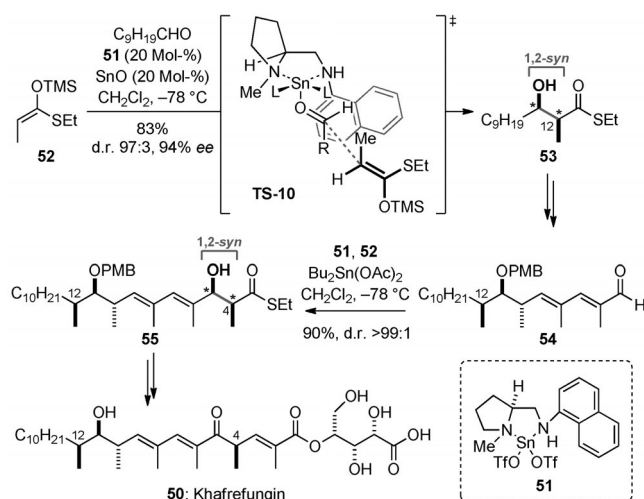
In der Totalsynthese des bedeutenden krebshemmenden Wirkstoffs Taxol (**42**) setzten Mukaiyama und Mitarbeiter eine *anti*-selektive Aldolreaktion ein (Schema 10), um die



Schema 10. Synthese von Taxol (Mukaiyama, 1999).^[28]

Stereochemie der Seitenkette festzulegen und die Stereozentren an C1 und C2 in dem B-Ring aufzubauen.^[28] Das Silylketenacetat **43** ging in Gegenwart stöchiometrischer Mengen an $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, chiralem Diamin **45** und $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OAc})_2$ als Lewis-basischer Siliciumenolat-Aktivator eine Aldolkupplung mit dem Aldehyd **44** ein. Diese Reaktion führte mit befriedigender Selektivität zu dem *anti*-Addukt **47** (68 %, 4:1 d.r., 87–93 % *ee*) und ermöglichte somit die Kontrolle der Stereochemie des hydroxysubstituierten Stereozentrums an C10 und der BC-Ringverknüpfung zu einem späteren Zeitpunkt. Die Aldolreaktion zwischen **48** und Benzaldehyd zu dem *anti*-Addukt **49** fand unter ähnlichen Bedingungen statt (95 %, 99:1 d.r., 96 % *ee*). Das resultierende benzyloxysubstituierte Stereozentrum wurde anschließend zur Vervollständigung der Taxol-Seitenkette mithilfe von Stickstoffwasserstoffsäure unter Mitsunobu-Bedingungen invertiert, reduziert und benzyliert.

Das zinngeförderte Aldolverfahren kann durch eine Änderung des α -Substituenten in dem Silylketenthioacetal auch einen Zugang zu *syn*-Addukten ermöglichen, was in Kobayashis Totalsynthese und stereochemischer Zuordnung des Antimykotikums Khafrefungin (**50**) gezeigt wurde (Schema 11).^[29] In Gegenwart des chiralen Zinn(II)-Diamin-Komplexes **51** als Lewis-Säure-Katalysator und SnO als Lewis-Base ergab eine Aldolreaktion zwischen Decanal und **52** das *syn*-Addukt **53** mit hervorragender Selektivität (83 %, 97:3 d.r., 94 % *ee*). Die Reaktion verläuft wahrscheinlich über ein fünffach koordiniertes Zinn(II)-Intermediat mit quadratisch-pyramidalen Koordinationsgeometrie, in dem die *Re*-Seite des Aldehyds durch die Diaminnaphthylgruppe abgeschirmt wird, während ein Angriff des Nucleophils an der *Si*-Seite des Aldehyds über den offenen Übergangszustand **TS-10** möglich ist.^[30] Das Intermediat **53** wurde als Nächstes in den Aldehyd **54** umgewandelt, um in einer zweiten Aldolreaktion unter ähnlichen Bedingungen (allerdings mit einer

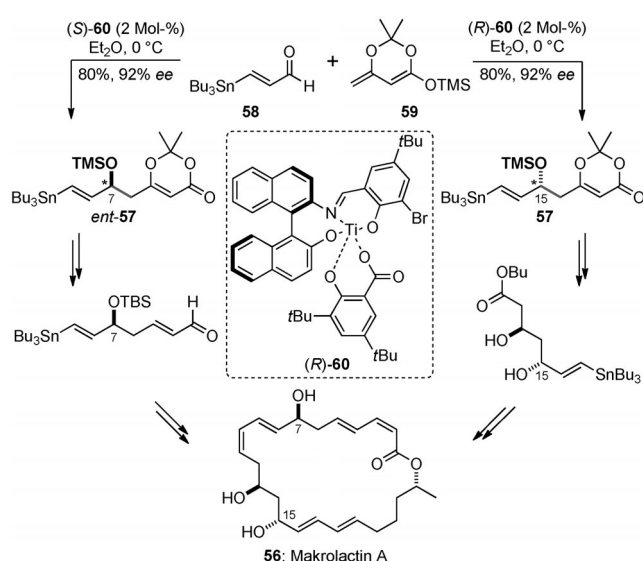


Schema 11. Synthese von Khafrefungin (Kobayashi, 2001).^[29]

stöchiometrischen Menge an Zinn(II)/Diamin) das Addukt **55** zu liefern (90 %, > 99:1 d.r.).

3.2. Durch chirale Titan- und Kupfer-Lewis-Säuren katalysierte Aldolreaktionen

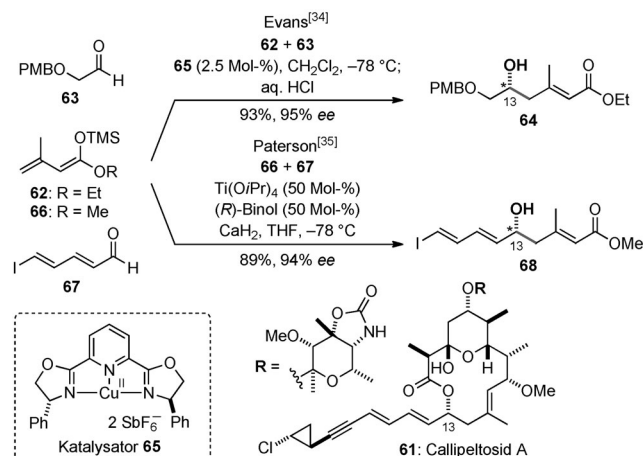
Die Verwendung chiraler Titan-Lewis-Säuren zur Durchführung katalytischer enantioselektiver Mukaiyama-Aldolreaktionen^[31] wurde beispielhaft von Carreira und Singer in ihrer Totalsynthese von Makrolactin A (**56**) erläutert (Schema 12), einem Polyenmakrolid, das die HIV-Replikation in Zellen der T-Lymphoblasten inhibiert.^[32] Die strukturelle Homologie zwischen den beiden Dienylalkohol-Motiven in Makrolactin A erkennend, wurden die enantiomeren Fragmente **57** und *ent*-**57** (80 %, 92 % *ee*) durch Aldolreaktionen der gängigen Vorstufen **58** und **59** in Gegenwart des



Schema 12. Synthese von Makrolactin A (Carreira, 1998).^[32]

passenden Enantiomers des Ti^{IV}-Katalysators **60** zum Aufbau der Stereozentren an C7 und C15 hergestellt.

Die im Arbeitskreis von Evans entwickelte Cu^{II}/PyBox-geförderte Mukaiyama-Aldolreaktion beruht auf einer zweizähligen Koordination des reagierenden Aldehyds an den Katalysator, um eine π -Seitenpräferenz in dem Schritt der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfung zu erreichen.^[33] Diese leistungsstarke Methode wurde von Evans und Mitarbeitern in der Totalsynthese des cytotoxischen marinen Makrolids Callipeltosid A (**61**) eingesetzt (Schema 13).^[34] In



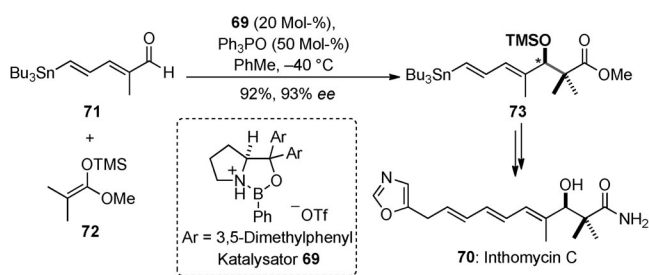
Schema 13. Synthese von Callipeltosid A (Evans, 2002;^[34] Paterson, 2003).^[35] (R)-Binol = (R)-(+)-1,1'-Bi(2-naphthol).

diesem Fall ergab eine Cu^{II}/PyBox-katalysierte vinyloge Aldolreaktion zwischen dem Siliciumdienolat **62** und dem Aldehyd **63** das Addukt **64** (93 %, 95 % *ee*). Die beobachtete asymmetrische Induktion kann durch die Chelatbildung des Aldehyds an das Lewis-saure Kupferzentrum von **65** über seine Benzyloxygruppe erklärt werden, die der Enolataddition eine Seitenpräferenz vorgibt. Bemerkenswert ist, dass diese enantioselektive Aldolreaktion unter Einsatz geringer Katalysatormengen Variationen der sowohl der nucleophilen als auch der elektrophilen Komponente toleriert.

Demgegenüber bevorzugten Paterson und Mitarbeiter in ihrer Synthese von Callipeltosid A eine titangeförderte Aldoladdition.^[35] Eine asymmetrische vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion zwischen **66** und dem Ioddienal **67** mit Ti^{IV}/Binol als chirale Lewis-Säure ergab das Addukt **68** (89 %, 94 % *ee*). Diese Transformation erforderte zwar große Katalysatormengen, ließ aber die empfindliche Ioddienengruppe unberührt und ermöglichte somit eine spätere Einführung der Cyclopropylalkinseitenkette von Callipeltosid durch eine Sonogashira-Kreuzkupplung.

3.3. Durch chirale Bor-Lewis-Säuren katalysierte Aldolreaktionen

Chirale Oxazaborolidiniumsalze wie **69** sind ebenfalls effektive Lewis-Säuren zur Aldehydaktivierung in Aldolreaktionen mit Siliciumenolaten.^[36] In der Totalsynthese des antimikrobiischen krebshemmenden Wirkstoffs Inthomycin C (**70**) von Ryu und Mitarbeitern (Schema 14) verlief die Al-

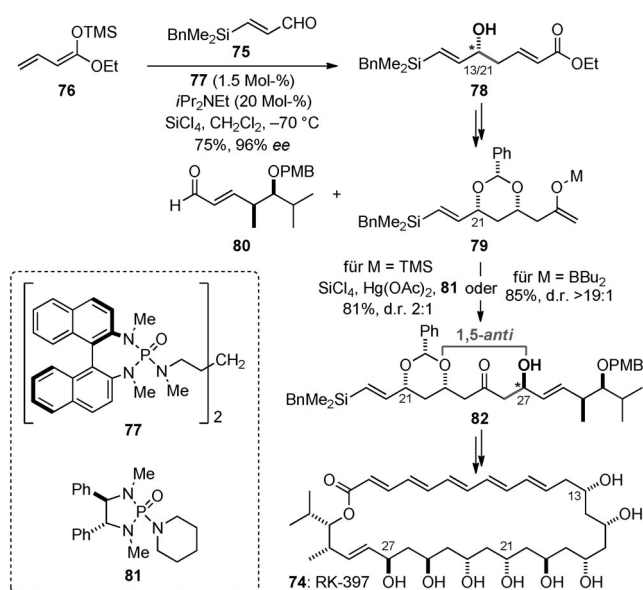


Schema 14. Synthese von Inthomycin C (Ryu, 2010).^[36]

dolreaktion des Stannylaldehyds **71** mit dem Siliciumenolat **72** in Gegenwart des Katalysators **69** unter Beibehaltung der empfindlichen Dienylstannangruppe glatt zu dem Addukt **73** (92 %, 93 % *ee*).

3.4. Durch chirale Lewis-Basen katalysierte Aldolreaktionen

Durch chirale Lewis-Basen katalysierte Mukaiyama-Aldolreaktionen^[37] sind die Schlüsselschritte in der Totalsynthese des antimykotischen Polyen-Makrolids RK-397 (**74**) der Gruppe von Denmark (Schema 15).^[38] Dabei wurde die Re-



Schema 15. Synthese von RK-397 (Denmark, 2005).^[38]

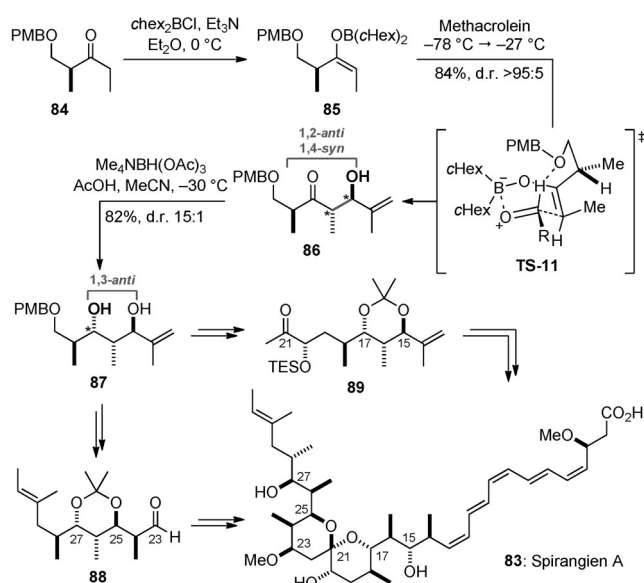
aktion zwischen dem Aldehyd **75** und dem Trichlorsilylenolat, das in situ aus dem Ketenacetal **76** erzeugt worden war, durch den Lewis-Basen-Katalysator **77** gefördert. Diese Reaktion lieferte das vinyloge Addukt **78** (75 %, 96 % *ee*) und definierte gleichzeitig die Stereozentren an C13 und C21, mit deren Hilfe dann die Konfigurationen weiterer sechs der zehn Stereozentren in RK-397 durch Substratkontrolle festgelegt wurden. Nach der Umwandlung zum Methylketon war eine zweite Aldolreaktion des entsprechenden Enolats **79** mit dem Aldehyd **80** zur Konfiguration des Stereozentrums an C27 nötig. Bei Verwendung des Siliciumaddukt lieferte der Ka-

talysator **81** das Addukt **82** mit moderater Diastereoselektivität (2:1 d.r.), wohingegen aus dem entsprechenden Borenolat das Produkt **82** mit charakteristisch hoher 1,5-*anti*-Stereoiduktion (19:1 d.r.) gebildet wurde^[39] (siehe Abschnitt 4.1).

4. Diastereoselektive Aldolreaktionen mit Borenolaten

4.1. Kontrolle durch chirale Enolate über eine 1,4- und 1,5-Stereoiduktion

In borvermittelten Aldolreaktionen bietet die Verwendung eines chiralen Enolatpartners zur Kontrolle der Konfiguration des neu erzeugten Stereozentrums durch asymmetrische 1,4-^[40] oder 1,5-Induktion^[39] über einen hochgeordneten cyclischen Übergangszustand eine leistungsstarke Vorgehensweise für diastereoselektive Additionen an Aldehyde. Bemerkenswert ist, dass rechnergestützte Analysen des Übergangszustands in diesem Zusammenhang hochentwickelt sind.^[7] Wie schon im Fall von Siliciumenolaten diskutiert, stellt diese Strategie eine vorhersagbare Methode zur Kupplung von Schlüsselfragmenten in anspruchsvollen Totalsynthesen dar. Die Synthese des antimykotischen und cytotoxischen Wirkstoffs Spirangien A (**83**) aus dem Arbeitskreis von Paterson (Schema 16) nutzt eine borvermit-

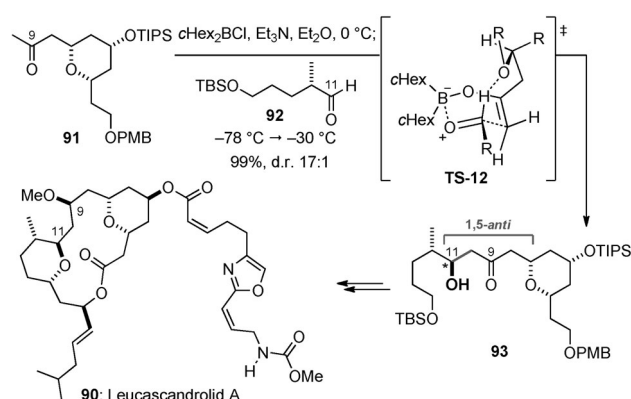


Schema 16. Synthese von Spirangien A (Paterson, 2009).^[41]

telte asymmetrische 1,4-Induktion^[41] als Schlüsselschritt, um die Mehrheit der Stereozentren zu definieren.^[42] Eine selektive Enolisierung^[5] des Ketons **84**, welches sich von dem Roche-Ester ableitet, mit *c*Hex₂BCl und Et₃N ergab das *E*-Borenolat **85**, welches bei der Addition an Methacrolein das 1,4-*syn*-Addukt **86** bildete (84 %, >95:5 d.r.). Eine nachfolgende Evans-Saksena-1,3-*anti*-Reduktion^[43] führte dann mit gleichmäßig hoher Diastereoselektivität zu **87**, das vier Stereozentren enthielt (82 %, 15:1 d.r.). Die Aldolstereokon-

trolle hat ihren Ursprung in dem bevorzugten bicyclischen bootförmigen Übergangszustand **TS-11**, der eine minimierte 1,3-Allylspannung und eine stabilisierende Wasserstoffbrücke zwischen der Formylgruppe und dem Sauerstoffatom des PMB-Ethers des Borenolats aufweist.^[7] Ausgehend von dem verbreiteten Baustein **87** wurden dann der Aldehyd **88** und das Methylketon **89** erhalten, die einer durch ein chirales Boreagens kontrollierten Aldolkupplung unterworfen wurden (siehe Abschnitt 5.1),^[44] um das Stereozentrum an C23 des Spiroacetal-Grundkörpers von Spirangien A einzuführen.

Im Vergleich zu borvermittelten Aldolreaktionen mit α -substituierten Enolaten hat die Verwendung von Borenolaten, die sich von Methylketonen ableiten, oft geringere Stereoselektivitäten in sowohl substratkontrollierten als auch durch chirale Reagentien kontrollierten Reaktionen zur Folge.^[3b, 44b] Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass derartige Aldolreaktionen bevorzugt über bootförmige Übergangszustände ablaufen, wohingegen in *syn*-Aldoladditionen mit *Z*-Enolaten sesselförmige Übergangszustände bevorzugt sind.^[7] Interessanterweise werden unter Einsatz der von Methylketonen abgeleiteten Borenolate mit einer passend substituierten β' -Alkoxygruppe bemerkenswert hohe 1,5-*anti*-Stereoinduktionen erreicht,^[45] was unabhängig voneinander von den Gruppen von Paterson^[39a] und Evans entdeckt wurde.^[39b,c] Die Effizienz dieser leistungsstarken Strategie zur Fragmentkupplung wurde von der Gruppe von Paterson in der Synthese von Leucascandrolid A (**90**) demonstriert (Schema 17),^[46] einem marinen

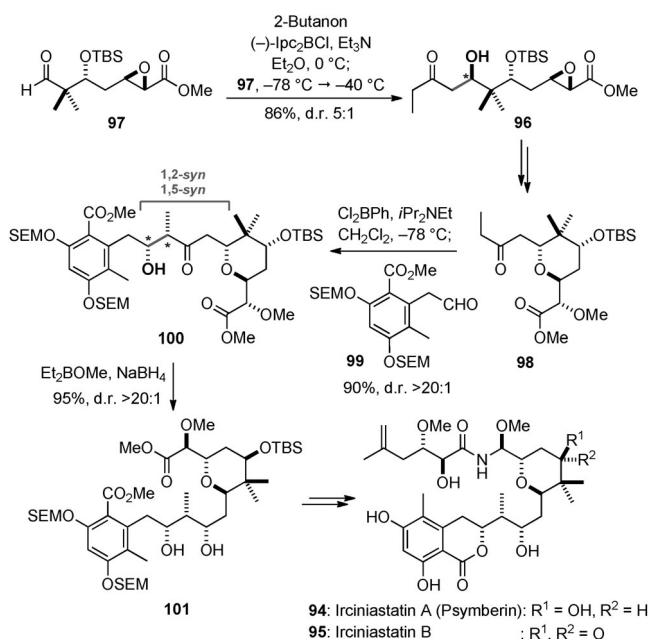


Schema 17. Synthese von Leucascandrolid A (Paterson, 2003).^[46]

Makrolid, das eine potente cytotoxische Aktivität aufweist. Die Addition des aus dem Methylketon **91** erhaltenen Dicyclohexylborenolats an den α -chiralen Aldehyd **92** ergab das 1,5-*anti*-Addukt **93** (99%, 17:1 d.r.) und setzte somit jede inhärente Felkin-Anh-1,2-*syn*-Präferenz des Aldehyds außer Kraft. Tatsächlich wurde eine ebenso hohe 1,5-*anti*-Induktion auch mit achiralen Aldehyden erreicht, was daraufhin deutet, dass **92** nur unwesentlich zu der 1,2-Induktion beiträgt. Die stereochemische Anordnung ist die Folge des bootförmigen Übergangszustands **TS-12**, der eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Formylwasserstoffatom und dem Tetrahydropyransauerstoffatom des Borenolats einschließt und die ste-

rischen Wechselwirkungen zwischen dem β' -Alkylsubstituenten des Enolats und einem der Borliganden minimiert.^[7b,d]

Bemerkenswert ist, dass die intrinsische π -Seitenselektivität bestimmter *Z*-Enolate, die sich von β' -Alkoxyethylketonen ableiten, relativ zu dem Methylketon-Beispiel umgekehrt werden kann, sodass über einen sesselförmigen Übergangszustand die 1,5-*syn*-Aldoladdukte entstehen. Dieser Effekt wurde erstmals von Evans und Calter für die Totalsynthese von Bafilomycin A₁ beschrieben^[47] und nachfolgend als Schlüsselschritt in anderen Naturstoffsynthesen eingesetzt,^[48] was Smith und Mitarbeiter an den Beispielen der Irciniastatine und Psymberin (**94** und **95**) veranschaulichten (Schema 18).^[49] Hier wurde das Ethylketon **96** (86%, 5:1 d.r.)



Schema 18. Synthese von Irciniastatin A (Psymberin) und Irciniastatin B (Smith, 2008, 2013).^[49] Ipc = Isopinocampheyl, SEM = 2-Tri-methylsilylethoxymethoxy.

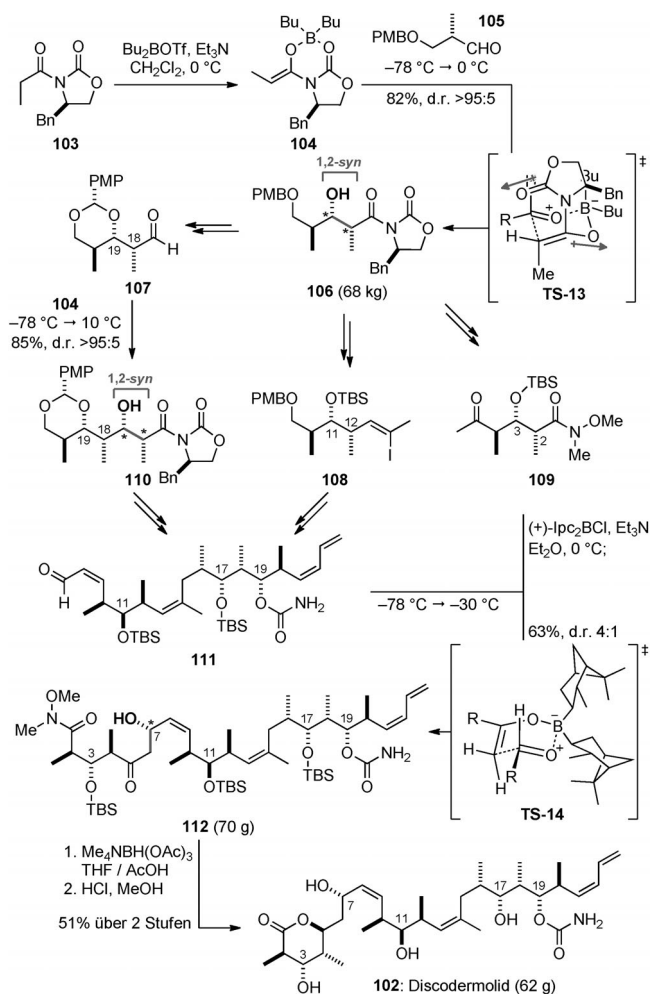
durch eine borvermittelte Paterson-Aldolreaktion (siehe Abschnitt 5.1) zwischen 2-Butanon und dem Aldehyd **97** hergestellt und durch eine Öffnung des Epoxidrings und Methylierung in das Tetrahydropyran **98** überführt. Nach der selektiven *Z*-Enolisierung des Ketons **98** mithilfe von Cl₂BPh und *i*Pr₂NEt^[50] ergab die Addition an den Aldehyd **99** das 1,5-*syn*-Addukt **100** (90%, > 20:1 d.r.). Eine Narasaka-Reduktion^[12] führte dann die all-*syn*-Konfiguration der drei Stereozentren an C15–C17 in dem 1,3-Diol ein **101**.

5. Asymmetrische Aldolreaktionen mit Borenolaten

5.1. Kontrolle durch chirale Auxiliare und Reagentien

Die vielseitige Evans-*syn*-Aldolreaktion mit durch ein chirales Oxazolidin-Auxiliar substituierten Borenolaten wurde erstmals 1981 beschrieben.^[8d] Diese Methode erwies

sich im Folgenden als sehr zuverlässig für die stereokontrollierte Synthese komplexer Polyketid-Naturstoffe. Eine komplementäre Vorgehensweise ist die Verwendung eines chiralen Borreagenzes zur Enolisierung von Carbonylverbindungen für enantioselektive Aldoladditionen mit Aldehyden, in denen sich Ipc_2BX -Reagentien ($\text{X} = \text{OTf}$ oder Cl) als besonders wertvoll erwiesen.^[44] Der Einsatz dieser beiden asymmetrischen borvermittelten Aldolreaktionen im großen Maßstab wurde von der Prozesschemiegruppe von Novartis in einer Synthese von Discodermolid (**102**) demonstriert (Schema 19), einem die Mikrotubuli stabilisierenden Wirk-



Schema 19. Großmaßstabsynthese von Discodermolid für klinische Studien der Stufe 1 (Novartis, 2004).^[53] PMP = *para*-Methoxyphenyl.

stoff aus Meerschwämmen, der in klinischen Studien untersucht wird. In diesem beeindruckenden Projekt wurden, durch Kombination der Methoden von Novartis, Smith^[51] und Paterson,^[52] mehr als 60 g des komplexen Polyketids durch Totalsynthese erzeugt.^[53]

In der von der Novartis-Gruppe beschriebenen Route wurden über borvermittelte Aldolreaktionen (Evans' Oxazolidinon-*syn*-Aldolmethode und Patersons Ipc-Aldolmethode) neun der dreizehn Stereozentren in Discodermolid aufge-

baut. Die Enolisierung des Propionimids **103** mit Bu_2BOTf und Et_3N gefolgt von der Addition des resultierenden *Z*-Enolats **104** an den von dem Roche-Ester abgeleiteten Aldehyd **105** führte zu dem diastereomerenreinen *syn*-Addukt **106** (68 kg); die Reaktion verläuft über den sesselförmigen Übergangszustand **TS-13**.^[7c] Als nächstes wurde das gemeinsame Intermediat **106** in die drei Untereinheiten **107**, **108** und **109** umgewandelt. Eine zweite Evans-Aldolreaktion ergab das Addukt **110** (85 %) ohne diastereomere Nebenprodukte. Im Anschluss an die Ausarbeitung einschließlich einer reduktiven Abspaltung des Auxiliars und Iodierung des sich ergebenden Alkohols, wurde eine Suzuki-Kreuzkupplung mit dem Fragment **108** durchgeführt, die letztlich zu dem Aldehyd **111** führte. In der abschließenden reagenskontrollierten Aldolreaktion ergab die Enolisierung von **109** mit (+)- Ipc_2BCl und Et_3N gefolgt von der Addition des Aldehyds **111** das Addukt **112** (63 %, 4:1 d.r.) über den bootförmigen Übergangszustand **TS-14**.^[7a,c] Schließlich führten eine Evans-Saksena-Reduktion^[43] von **112** und eine vollständige Entschützung zu 62 g an kristallinem Discodermolid (**102**) in einer einzigen polymorphen Form (Monohydrat).

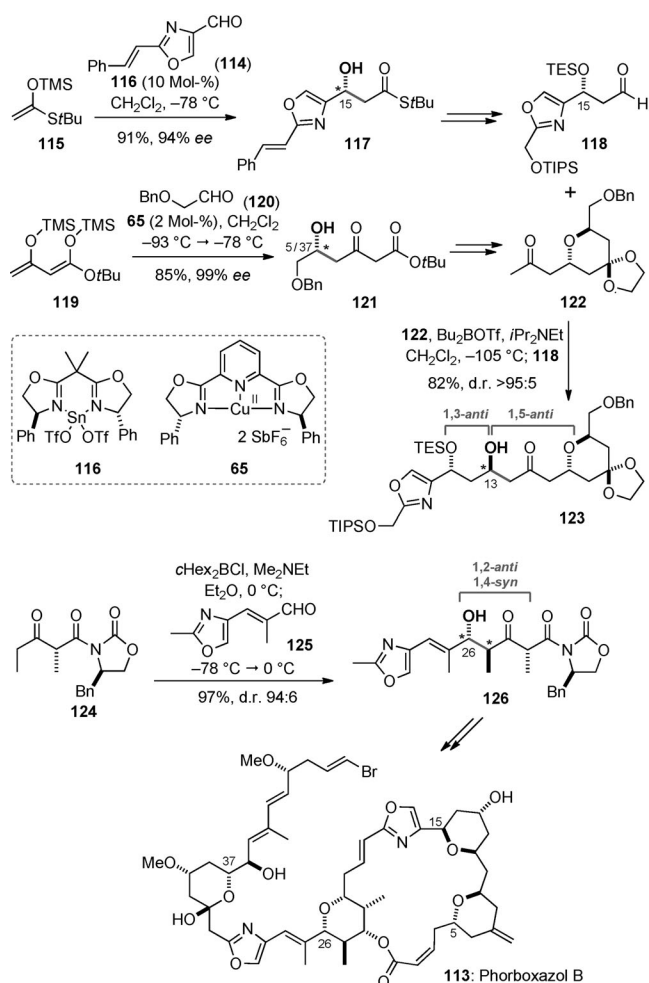
6. Kombinierte Anwendungen von Silicium- und Borenolaten in der Totalsynthese

6.1. Synthese von Phorboxazol B

Die Totalsynthese des marinen krebshemmenden Wirkstoffs Phorboxazol B (**113**) von Evans und Mitarbeitern (Schema 20) präsentiert sehr schön den Einsatz von sowohl der silicium- als auch der borvermittelten Aldolreaktionen zum Aufbau dieser komplexen Polyketide.^[54] Unter Verwendung des α -Oxazolaldehyds **114** als zweizähliges Elektrophil lieferte die Sn^{II} -katalysierte asymmetrische Aldoladdition des Siliciumenolats **115** an **114** das Addukt **117** (91 %, 94 % *ee*), welches in den Aldehyd **118** umgewandelt wurde. Die Aldolreaktion des Siliciumenolats **119** mit Benzyloxyacetaldehyd (**120**) in Gegenwart des Cu^{II} /PyBox-Katalysators **65** ergab den δ -Hydroxy- β -ketoester **121** (85 %, 99 % *ee*). Verbindung **121** wurde zu dem Keton **122** umgesetzt, welches einer borvermittelten 1,5-*anti*-Aldolkupplung mit dem Aldehyd **118** unterworfen wurde (durchgeführt bei -105°C), um das Addukt **123** zu bilden (82 %, >95:5 d.r.). Das verbliebene Fragment wurde mithilfe einer borvermittelten Aldolreaktion^[55] zwischen dem von dem β -Ketoimid **124** abgeleiteten *E*-Enolat und dem Aldehyd **125** aufgebaut, durch die das *anti*-Addukt **126** entstand (97 %, 94:6 d.r.).

6.2. Synthese von Azaspiracid-1

Die Totalsynthese des marinen Neurotoxins Azaspiracid-1 (**127**) aus der Gruppe von Evans (Schema 21) zeichnet sich durch eine Serie von hocheffizienten silicium- und borvermittelten Aldolreaktionen aus, durch die der Aufbau des FGHI-Ringsystems gelingt und die hohen stereochemischen Anforderungen dieses Bereichs erfüllt werden.^[56,57] Das Siloxyfuran **128** ging in Gegenwart des Sn^{II} -Katalysators **130**

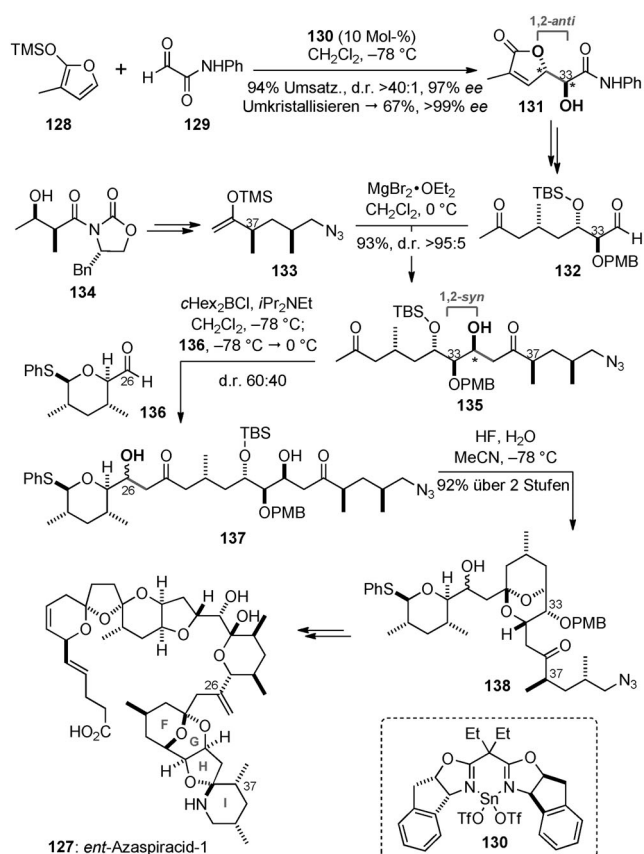


Schema 20. Synthese von Phorboxazol B (Evans, 2000).^[54]

eine vinylloge Mukaiyama-Aldolreaktion mit dem Glyoxamid **129** zu dem γ -Lacton **131** ein (94%, >40:1 d.r., 97% ee). Nach Ausarbeitung zu dem Aldehyd **132** lieferte eine durch $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ geförderte chelatkontrollierte Aldolreaktion mit dem von dem oxazolidinonbasierten Aldolprodukt **134** abgeleiteten Siliciumenolat **133** glatt das Addukt **135** (93%, >95:5 d.r.). Eine regioselektive Enolisierung des Methylketons **135** mit $c\text{Hex}_2\text{BCl}$ und $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ gefolgt von einer Aldoladdition an den Aldehyd **136** führte zur Bildung von **137**; die geringe Diastereoselektivität dieser Reaktion war bedeutungslos, da die Alkoholfunktion an C26 später in ein Olefin umgewandelt wurde. Wurde das Diol **137** wässrigem HF in MeCN ausgesetzt, war die Abspaltung der TBS-Gruppe an C32 von einer spontanen Acetalisierung zu **138** begleitet (92% über 2 Stufen), durch die auf effektive Weise ein Schlüsselintermediat der Totalsynthese von *ent*-Azaspiracid-1 erzeugt wurde.

6.3. Synthese von Rhizopodin

Die neueste Totalsynthese des auf Aktin abzielenden Makrodilids Rhizopodin (**139**) aus der Gruppe von Paterson (Schema 22)^[58] beruht auf sowohl silicium- als auch borver-

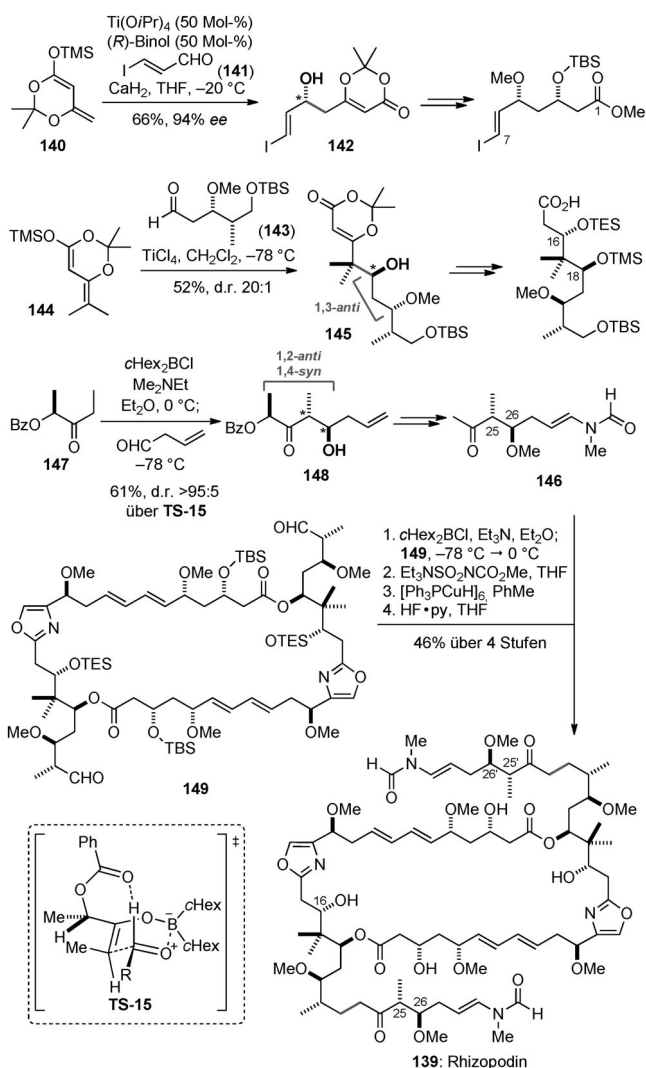


Schema 21. Synthese von *ent*-Azaspiracid-1 (Evans, 2008).^[56]

mittelten Aldolverfahren zur Installation der meisten Stereozentren. Eine durch eine chirale Titan-Lewis-Säure katalysierte vinyloge Aldoladdition des Siliciumdienolats **140** an den Aldehyd **141** ergab das Addukt **142** (66 %, 94 % *ee*). Unter Ausnutzung von Chelatkontrolle mit TiCl_4 und Verwendung des β -Methoxyaldehyds **143** verlief die Aldoladdition des Dienolats **144** so, dass das 1,3-*anti*-Produkt **145** entstand (52 %, > 20:1 d.r.). Die 1,2-*anti* zueinander stehenden Stereozentren in dem verbliebenen Fragment **146** wurden durch eine Addition des *E*-Borenolats des von Lactat abgeleiteten Ethylketons **147** an 3-Butenal konfiguriert, um über den Formyl-Wasserstoffbrücken enthaltenden bicyclischen Übergangszustand **TS-15** das Addukt **148** zu ergeben (91 %, > 20:1 d.r.).^[59] Zur Vervollständigung der Totalsynthese war eine schwierige Aldolkupplung zwischen dem Methylketonderivat **146** und dem makrocyclischen Dialdehyd **149** erforderlich. In diesem Fall wurde die entscheidende Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplung^[60] am besten durch eine Enolisierung von **146** mit cHex_2BCl und Et_3N unter milden Bedingungen erreicht. Eine kontrollierte Addition an **149** lieferte dann das Bis(β -hydroxyketon), welches in Rhizopodin (**139**) umgewandelt wurde.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Die vorangehenden repräsentativen Beispiele dienen zur Veranschaulichung der Bedeutung von silicium- und borver-



Schema 22. Synthese von Rhizopodin (Paterson und Dalby, 2013).^[58]

mittelten Aldolreaktionen in der Totalsynthese. Insbesondere wurden kreative Lösungen erdacht, um diese Aldolreaktionen hochstereoselektiv, effizient und verlässlich für komplexe Synthesen zu machen, in denen die Empfindlichkeit der hochfunktionalisierten Substrate oftmals nur wenige Möglichkeiten für erfolgreiche chemische Manipulationen zulässt. Außerdem gelang die Entwicklung praktischer stöchiometrischer und katalytischer asymmetrischer Aldolreaktionen, deren Anwendungsbreite fortlaufend erweitert wird. Diese Aldolreaktionen ermöglichen die Herstellung chiraler Bausteine, die für den Aufbau komplexer Molekülgerüste geeignet sind, ebenso wie die Reagenskontrolle der Stereochemie und die Umkehr der inhärenten Bevorzugungen der Substrate bei der Definition neuer Stereozentren. Die durch Mukaiyamas Aldolchemie gestärkte Totalsynthese hat sich im Laufe der vergangenen vierzig Jahre rasch zu einem pulsierenden Forschungsbereich entwickelt und wird zweifellos auch in Zukunft weiterhin als fruchtbarer Boden für Fortschritte auf dem Gebiet der organischen Synthese dienen.

Eingegangen am 7. Mai 2013

Online veröffentlicht am 26. Juli 2013

Übersetzt von Dr. Farina Schill, Göttingen

- [1] Für Borenolate aus Ketenen siehe: a) T. Mukaiyama, K. Inomata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 3215; b) K. Inomata, M. Muraki, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1807; c) T. Mukaiyama, K. Inomata, M. Muraki, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 967; für Borenolate durch Enolisierung von Carbonylverbindungen siehe: d) T. Mukaiyama, T. Inoue, *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 559; e) T. Inoue, T. Uchimar, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 153; f) T. Inoue, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 174.
- [2] a) T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, *2*, 1011; b) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503; c) K. Saigo, M. Osaki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1975**, *4*, 989; d) H. Fujisawa, Y. Sasaki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 190.
- [3] Für eine Auswahl an Übersichtsartikeln zur Aldolreaktion siehe: a) T. Mukaiyama, *Org. React.* **1982**, *28*, 203; b) C. J. Cowden, I. Paterson, *Org. React.* **1997**, *51*, 1; c) *Modern Aldol Reactions* (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; d) L. M. Geary, P. G. Hultin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 131; e) *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions* (Hrsg.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
- [4] Für eine Auswahl an Übersichtsartikeln zur Polyketidsynthese durch Aldolreaktionen siehe: a) R. D. Norcross, I. Paterson, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041; b) I. Paterson, C. J. Cowden, D. J. Wallace, *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 249–297; c) K.-S. Yeung, I. Paterson, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4237; d) B. Schetter, R. Mahrwald, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7668; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506; e) T. Brodmann, M. Lorenz, R. Schackel, S. Simsek, M. Kalesse, *Synlett* **2009**, 174.
- [5] Für ein führende Referenz zur rechnergestützten Analyse der Übergangszustände in Siliciumaldolreaktionen und die Dominanz der offenen Form siehe: J. M. Lee, P. Helquist, O. Wiest, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14973.
- [6] Ein wichtiger Beitrag hierzu ist die Arbeit von Brown et al., in der Dialkylborchloride für eine selektive *E*-Enolisierung von Ketonen verwendet werden, siehe: H. C. Brown, R. K. Dhar, R. K. Bakshi, P. K. Pandiarajan, B. Singaram, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3441.
- [7] Für die rechnergestützte Analyse von Boraldol-Übergangszuständen siehe: a) A. Bernardi, C. Gennari, J. M. Goodman, I. Paterson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2613; b) R. S. Paton, J. M. Goodman, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4299; c) J. M. Goodman, R. S. Paton, *Chem. Commun.* **2007**, 2124; d) R. S. Paton, J. M. Goodman, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1253.
- [8] Für frühe Arbeiten zu stereochemischen Aspekten der borvermittelten Aldolreaktion siehe: a) C. H. Heathcock in *Asymmetric Synthesis*, Bd. 3 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1984**, S. 111–212; b) D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Topics in Stereochemistry* (Hrsg.: N. L. Allinger, E. L. Eliel, S. H. Wilen), Wiley, New York, **1982**, S. 1–115; c) S. Masamune, W. Choy, F. A. J. Kerdesky, B. Imperiali, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1566; d) D. A. Evans, J. Bartoli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127; e) D. A. Evans, J. V. Nelson, E. Vogel, T. R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099; f) W. Fenzl, R. Köster, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 1322; g) S. Masamune, S. Mori, D. Van Horn, D. W. Brooks, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1665.
- [9] Für eine substratbasierte Kontrolle definiert das angenommene Nummerierungssystem das neue hydroxyhaltige Stereozentrum als Atom 1 und die relevanten induzierenden Stereozentren als 1,*n*-syn oder 1,*n*-anti, wenn die Hauptkohlenstoffkette in einer

- Zickzackanordnung gezeichnet wird. Im Fall chiraler Reagenzien kann die Induktion durch das Reagens in chiralen Substraten entweder übereinstimmend („matched“) oder nicht übereinstimmend („mismatched“) sein. Siehe auch: S. Masamune, S. A. Ali, D. L. Snitman, D. S. Garvey, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 557.
- [10] a) I. Paterson, J. D. Smith, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3261; b) I. Paterson, K.-S. Yeung, R. A. Ward, J. G. Cumming, J. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9391; c) I. Paterson, J. D. Smith, R. A. Ward, J. G. Cumming, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2615; d) I. Paterson, J. D. Smith, R. A. Ward, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9413; e) I. Paterson, K.-S. Yeung, R. A. Ward, J. D. Smith, J. G. Cumming, S. Lamboley, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9467.
- [11] a) D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, A. B. Livingston, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6619; b) D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322.
- [12] K. Narasaka, F.-C. Pai, *Tetrahedron* **1984**, 40, 2233.
- [13] T. Anderl, L. Nicolas, J. Münkemer, A. Baro, F. Sasse, H. Steinmetz, R. Jansen, G. Höfle, R. E. Taylor, S. Laschat, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 972; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 942.
- [14] H. Fujisawa, Y. Nagata, Y. Sato, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 842.
- [15] B. Chandra, D. Fu, S. G. Nelson, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 2645; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2591.
- [16] Für führende Referenzen siehe: a) M. B. Boxer, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 48; b) B. J. Albert, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 2807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2747; c) B. J. Albert, Y. Yamaoka, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 2658; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2610.
- [17] E. J. Corey, W. Li, G. A. Reichard, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2330.
- [18] A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Science* **2004**, 305, 1752.
- [19] T. Mukaiyama, A. Ishida, *Chem. Lett.* **1975**, 4, 319.
- [20] Für ausgewählte Übersichten zu vinylogenen Aldolreaktionen siehe: a) G. Casiraghi, F. Zanardi, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1929; b) S. E. Denmark, J. R. Heemstra, Jr., G. L. Beutner, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4760; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4682; c) M. Kalesse in *Topics in Current Chemistry* (Hrsg.: J. Mulzer), Springer, Berlin, **2005**, S. 43–76; d) G. Casiraghi, L. Battistini, C. Curti, G. Rassu, F. Zanardi, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 3076.
- [21] S. Shirokawa, M. Kamiyama, T. Nakamura, M. Okada, A. Nakazaki, S. Hosokawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13604.
- [22] Y. Mukaeda, T. Kato, S. Hosokawa, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5298.
- [23] G. Symkenberg, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1608.
- [24] X. Jiang, B. Liu, S. Lebreton, J. K. De Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6386.
- [25] a) K. C. Nicolaou, R. Guduru, Y.-P. Sun, B. Banerji, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 6000; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5896; b) K. C. Nicolaou, Y.-P. Sun, R. Guduru, B. Banerji, D. Y.-K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3633.
- [26] S. Yang, Y. Xi, R. Zhu, L. Wang, J. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.* **2013**, 15, 812.
- [27] a) S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 18, 297; b) T. Mukaiyama, S. Kobayashi, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 382, 39; c) S. Kobayashi, H. Uchiro, Y. Fujishita, I. Shiina, T. Mukaiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4247.
- [28] T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y. Tani, M. Hasegawa, K. Yamada, K. Saitoh, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 121.
- [29] T. Wakabayashi, K. Mori, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1372.
- [30] S. Kobayashi, H. Uchiro, I. Shiina, T. Mukaiyama, *Tetrahedron* **1993**, 49, 1761.
- [31] R. A. Singer, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12360.
- [32] Y. Kim, R. A. Singer, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1321; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1261.
- [33] D. A. Evans, M. C. Kozlowski, J. A. Murry, C. S. Burgey, K. R. Campos, B. T. Connell, R. J. Staples, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 669.
- [34] D. A. Evans, E. Hu, J. D. Burch, G. Jaeschke, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5654.
- [35] a) I. Paterson, R. D. M. Davies, R. Marquez, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 623; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 603; b) I. Paterson, R. D. M. Davies, A. C. Heimann, R. Marquez, A. Meyer, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4477.
- [36] B. K. Senapati, L. Gao, S. I. Lee, G.-S. Hwang, D. H. Ryu, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5088.
- [37] a) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 432; b) S. E. Denmark, G. L. Beutner, T. Wynn, M. D. Eastgate, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3774.
- [38] S. E. Denmark, S. Fujimori, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8971.
- [39] a) I. Paterson, K. R. Gibson, R. M. Oballa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8585; b) D. A. Evans, P. J. Coleman, B. Côté, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 788; c) D. A. Evans, B. Côté, P. J. Coleman, B. T. Connell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10893.
- [40] I. Paterson, J. M. Goodman, M. Isaka, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7121.
- [41] Für neue Anwendungen der 1,4-syn-borvermittelten Aldolreaktion siehe: a) I. Paterson, K. Ashton, R. Britton, G. Cecere, G. Chouraqui, G. J. Florence, J. Stafford, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 6279; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6167; b) I. Paterson, M. Razzak, E. A. Anderson, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3295; c) I. Paterson, P. M. Burton, C. J. Cordier, M. P. Housden, F. A. Mühlthau, O. Loiseleur, *Org. Lett.* **2009**, 11, 693; d) I. Paterson, T. Paquet, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2158; e) I. Paterson, L. J. Gibson, S. B. J. Kan, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5530.
- [42] a) I. Paterson, A. D. Findlay, E. A. Anderson, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 6819; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6699; b) I. Paterson, A. D. Findlay, C. Noti, *Chem. Commun.* **2008**, 6408; c) I. Paterson, A. D. Findlay, C. Noti, *Chem. Asian J.* **2009**, 4, 594.
- [43] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560.
- [44] a) I. Paterson, M. A. Lister, C. K. McClure, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4787; b) J. M. Goodman, I. Paterson, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 997; c) I. Paterson, J. M. Goodman, M. A. Lister, R. C. Schumann, C. K. McClure, R. D. Norcross, *Tetrahedron* **1990**, 46, 4663.
- [45] Für einen Übersichtsartikel zur 1,5-asymmetrischen Induktion in borvermittelten Aldolreaktionen siehe: L. C. Dias, A. M. Aguilar, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 451.
- [46] a) I. Paterson, M. Tudge, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 357; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 343; b) I. Paterson, M. Tudge, *Tetrahedron* **2003**, 59, 6833.
- [47] D. A. Evans, M. A. Calter, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6871.
- [48] Für ausgewählte Beispiele siehe: Hygrolidin: a) K. Makino, N. Nakajima, S. Hashimoto, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9077; Elaiophyllin-Aglycon: b) D. A. Evans, D. M. Fitch, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 454; Irciniastatin: c) X. Jiang, J. García-Foranet, J. K. De Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11254; d) T. Watanabe, T. Imaizumi, T. Chinen, Y. Nagumo, M. Shibuya, T. Usui, N. Kanoh, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1040; e) Y. Feng, X. Jiang, J. K. De Brabander, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17083.
- [49] a) A. B. Smith III, J. A. Jurica, S. P. Walsh, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5625; b) C. An, J. A. Jurica, S. P. Walsh, A. T. Hoye, A. B. Smith III, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4278.
- [50] H. Hamana, K. Sasakura, T. Sugawara, *Chem. Lett.* **1984**, 13, 1729.
- [51] A. B. Smith III, T. J. Beauchamp, M. J. LaMarche, M. D. Kaufman, Y. P. Qiu, H. Arimoto, D. R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8654.

- [52] a) I. Paterson, G. J. Florence, K. Gerlach, J. P. Scott, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 385; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 377; b) I. Paterson, G. J. Florence, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6935; c) I. Paterson, G. J. Florence, K. Gerlach, J. P. Scott, N. Sereinig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9535.
- [53] a) S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmani, K. Schreiner, M. Seeger-Weibel, B. Bérod, K. Schaer, R. Gamboni, S. Chen, W. Chen, C. T. Jagoe, F. R. Kinder, Jr., M. Loo, K. Prasad, O. Repič, W.-C. Shieh, R.-M. Wang, L. Waykole, D. D. Xu, S. Xue, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 92; b) S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, D. Grimler, G. Koch, R. Daeffler, A. Osmani, A. Hirni, K. Schaer, R. Gamboni, A. Bach, A. Chaudhary, S. Chen, W. Chen, B. Hu, C. T. Jagoe, H.-Y. Kim, F. R. Kinder, Jr., Y. Liu, Y. Lu, J. McKenna, M. Prasad, T. M. Ramsey, O. Repič, L. Rogers, W.-C. Shieh, R.-M. Wang, L. Waykole, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 101; c) S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, G. Koch, E. Kuesters, R. Daeffler, A. Osmani, M. Seeger-Weibel, E. Schmid, A. Hirni, K. Schaer, R. Gamboni, A. Bach, S. Chen, W. Chen, P. Geng, C. T. Jagoe, F. R. Kinder, Jr., G. T. Lee, J. McKenna, T. M. Ramsey, O. Repič, L. Rogers, W.-C. Shieh, R.-M. Wang, L. Waykole, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 107; d) S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, M. Seeger, K. Schreiner, R. Daeffler, A. Osmani, D. Bixel, O. Loiseleur, J. Cercus, H. Stettler, K. Schaer, R. Gamboni, A. Bach, G.-P. Chen, W. Chen, P. Geng, G. T. Lee, E. Loeser, J. McKenna, F. R. Kinder, Jr., K. Königsberger, K. Prasad, T. M. Ramsey, N. Reel, O. Repič, L. Rogers, W.-C. Shieh, R.-M. Wang, L. Waykole, S. Xue, G. Florence, I. Paterson, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 113; e) S. J. Mickel, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmani, E. Kuesters, E. Schmid, K. Schaer, R. Gamboni, W. Chen, E. Loeser, F. R. Kinder, Jr., K. Königsberger, K. Prasad, T. M. Ramsey, O. Repič, R.-M. Wang, G. Florence, I. Lyothier, I. Paterson, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 122.
- [54] a) D. A. Evans, D. M. Fitch, T. E. Smith, V. J. Cee, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10033; b) D. A. Evans, V. J. Cee, T. E. Smith, D. M. Fitch, P. S. Cho, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2633; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2533; c) D. A. Evans, D. M. Fitch, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2536.
- [55] D. A. Evans, H. P. Ng, J. S. Clark, D. L. Rieger, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2127.
- [56] a) D. A. Evans, L. Kværnø, T. B. Dunn, A. Beauchemin, B. Raymer, J. A. Mulder, E. J. Olhava, M. Juhl, K. Kagechika, D. A. Favor, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16295; b) D. A. Evans, L. Kværnø, J. A. Mulder, B. Raymer, T. B. Dunn, A. Beauchemin, E. J. Olhava, M. Juhl, K. Kagechika, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4777; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4693; c) D. A. Evans, T. B. Dunn, L. Kværnø, A. Beauchemin, B. Raymer, E. J. Olhava, J. A. Mulder, M. Juhl, K. Kagechika, D. A. Favor, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4782; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4698.
- [57] Für die Strukturrevision und Totalsynthese von Azaspiracid-1 siehe: a) K. C. Nicolaou, S. Vyskocil, T. V. Koftis, Y. M. A. Yamada, T. Ling, D. Y.-K. Chen, W. Tang, G. Petrovic, M. O. Frederick, Y. Li, M. Satake, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4412; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4312; b) K. C. Nicolaou, T. V. Koftis, S. Vyskocil, G. Petrovic, T. Ling, Y. M. A. Yamada, W. Tang, M. O. Frederick, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4418; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4318.
- [58] S. M. Dalby, J. Goodwin-Tindall, I. Paterson, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6645; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6517.
- [59] a) I. Paterson, D. J. Wallace, S. M. Velázquez, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9083; b) I. Paterson, D. J. Wallace, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9087; c) I. Paterson, D. J. Wallace, C. J. Cowden, *Synthesis* **1998**, 639; d) I. Paterson, K. Ashton, R. Britton, G. Cecere, G. Chouraqui, G. J. Florence, H. Knust, J. Stafford, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 367.
- [60] Für ein verwandtes Beispiel siehe: I. Paterson, S. J. Fink, L. Y. W. Lee, S. J. Atkinson, S. B. Blakey, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3118.